

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) № de publication :
(A utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)

2.088.019

(21) № d'enregistrement national :
(A utiliser pour les paiements d'annuités
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l.I.N.P.I.)

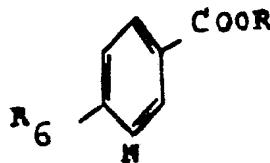
70.16802

(13) **DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

1^{re} PUBLICATION

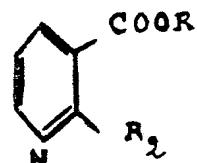
- (22) Date de dépôt..... 8 mai 1970, à 15 h 35 mn.
(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 1 du 7-1-1972.
- (51) Classification internationale (Int. Cl.) .. A 61 k 27/00//C 07 d 31/00, 57/00, 87/00.
- (71) Déposant : Société dite : LES ÉTABLISSEMENTS C. DAVID-RABOT. Société anonyme,
résidant en France.
Titulaire : *Idem* (71)
- (74) Mandataire : Gérard Porte, 4, rue de Léningrad, Paris (8).
- (64) Nouveaux esters d'acides nicotiniques substitués en position -2 ou -6 possédant des propriétés
vasomotrices.
- (72) Invention de : Docteur Robert Cluzan et Lazare Katz.
- (33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

La présente invention a pour objet de nouveaux esters d'acides nicotiniques substitués en position -2 ou en position -6. Les nouveaux esters de l'invention sont représentés par les formules générales suivantes :



5

Formule 1

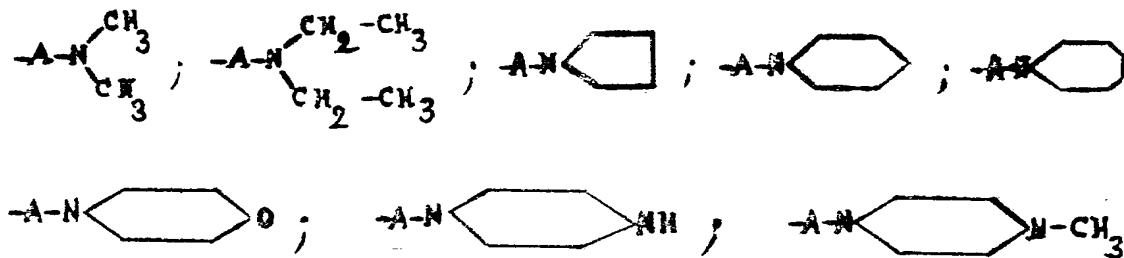


Formule 2

A) Nature des radicaux R, R₂, R₆

Le radical R est un résidu d'alcool aliphatique, arylaliphatique, hétéroarylaliphatique ou d'aminoalcool.

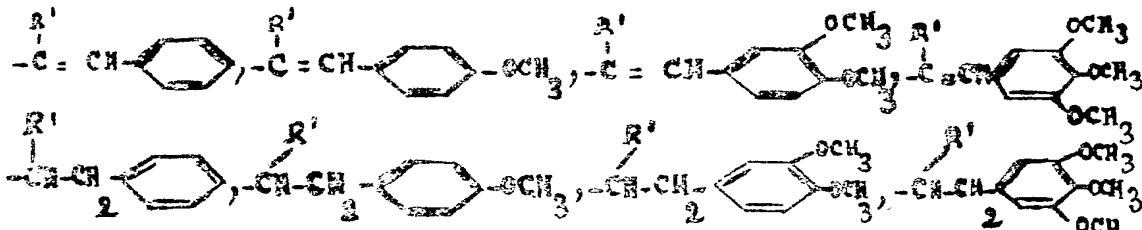
Les recherches entreprises dans le cadre de la présente invention ont concerné surtout les groupements suivants :



A étant un radical alcoyle, ramifié ou non, contenant de 2 à 20 atomes de carbone.

Les molécules pour lesquelles A comporte 2 et 3 atomes de carbone seront plus particulièrement étudiées.

15 Les radicaux R₂ et R₆ sont des substituants aliphatiques substitués ou non contenant de 1 à 20 atomes de carbone. Ils peuvent être aussi des radicaux alcényl aromatiques ou hétérocycliques, alcoylaromatiques ou hétérocycliques tels que :



Le substituant R' peut être un hydrogène.

Le substituant R' peut posséder de 1 à 19 atomes de carbone.

B) Synthèse des substrats 1, 2

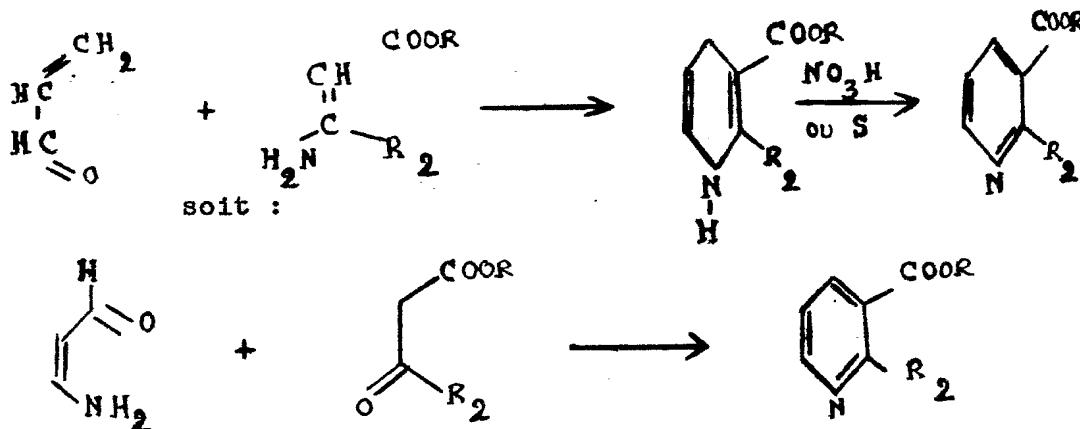
Préparation des esters méthyl-6 nicotiniques (1)
où R = CH₃

5 La préparation du méthyl-6 nicotinate de méthyle est très largement décrite dans la littérature. L'oxydation à l'aide du permanganate de potassium de la méthyl-6 éthyl-3 pyridine conduit à l'acide méthyl-6 nicotinique que l'on estérifie en méthyl-6 nicotinate de méthyle par le méthanol. La ligne générale de cette
10 technique sera gardée sous réserve de quelques modifications en vue d'effectuer l'opération en demi-grand (5 à 10 kg d'ester).

Préparation des esters alcoyl-2 nicotiniques (2)

Une technique de la littérature sera également légèrement modifiée pour préparer des quantités importantes de
15 substrat. Le schéma général de la réaction sera

soit :



Le choix de l'une ou l'autre des deux méthodes dépendra surtout du rendement en dérivé nicotinique recherché.

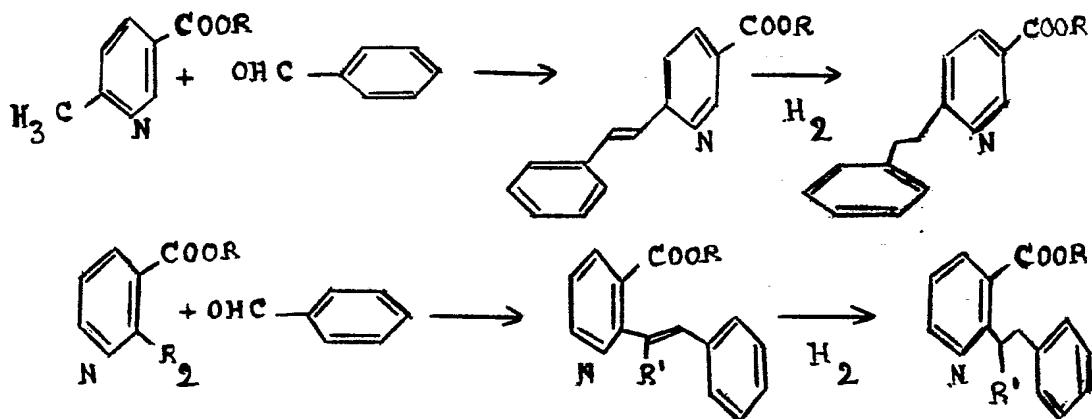
20 C) Introduction du groupement R dans la molécule

La majorité des produits sera constituée d'esters d'amino alcohols. Deux méthodes classiques seront utilisées pour introduire le substituant R.

- a) Action de l'amino-alcool sur le chlorure de
25 l'acide nicotinique éventuellement dans un solvant approprié.
 - b) Transestérification du nicotinate de méthyle par l'amino-alcool désiré en utilisant le sodium comme catalyseur.
- Cette technique semble préférable à la précédente car elle est plus rapide et donne d'excellents résultats.

D) Introduction des substituants dans les dérivés nicotiniques

La technique générale consiste à chauffer au sein d'un solvant convenable, tel que le xylène par exemple, un aldéhyde aromatique ou hétéroaromatique avec le dérivé nicotinique considéré, plus de détails étant donnés ci-après dans la partie expérimentale.



On obtient ainsi aisément les molécules styréniques qu'une hydrogénéation transforme en esters phényl/nicotiniques.

E - Exemples

Tous les produits décrits ont donné des résultats analytiques convenables (spectres I.R. analyses quantitatives, chromatographies en couche mince).

Les points de fusion ont été déterminés au banc

15 Kofler.

Exemple 1 : Méthyl 6 nicotinate de N,N-diméthyl amino propyle

Dans un ballon tricol de 100 ml équipé d'un agitateur, d'un tube d'arrivée d'azote et d'une tête de distillation munie d'un réfrigérant descendant, on charge 15,45 g ($1,5 \cdot 10^{-1}$ mole)

20 de N,N-diméthylamino-3 propanol-1 et un petit morceau de sodium. On chauffe à $40-50^\circ C$ sous azote et en agitant, puis on ajoute 7,56 g ($5 \cdot 10^{-2}$ mole) de méthyl-6 nicotinate de méthyle.

Après avoir porté le milieu réactionnel à $140^\circ C$ on le maintient pendant 5 à 6 heures à cette température.

25 Le dispositif de distillation permet de chasser le méthanol, issu de la transestérification, au fur et à mesure de sa formation.

On laisse refroidir ensuite, puis on précipite l'excès d'amino-alcoolate de sodium par addition de 250 ml d'éther

anhydre et on sépare cet excès par filtration. Après avoir chassé l'éther du filtrat, l'excès d'amino-alcool est séparé par distillation (70° C sous 30 mmHg).

- Le résidu de distillation est à nouveau traité par
- 5 75 ml d'éther anhydre afin de précipiter les dernières traces d'amino alcoolate de sodium. Après filtration, on chasse l'éther du filtrat sous pression réduite et on distille le résidu. On recueille 6,2 g (56%) d'ester attendu.

$Eb_{0,1} = 125^\circ C$
 10 (huile soluble dans l'eau)

<u>Analyse</u> : $C_{12}H_{18}N_2O_2$	calc %	N : 12,60
	Tr	12,37

par potentiométrie en milieu non aqueux.

Monomaléate : poudre blanche

F = 114° C

15 Analyse: $C_{12}H_{18}N_2O_2, C_4H_4O_4$
 par potentiométrie en milieu non aqueux
 calc % N : 8,28
 Tr 8,28

Exemple 2 : Méthyl-6 nicotinate de N-propyl pyrrolidine
 20 Dans un ballon tricol de 100 ml équipé d'un agitateur, d'un tube d'arrivée d'azote et d'une tête de distillation munie d'un réfrigérant descendant, on charge 19,35 g ($1,5 \cdot 10^{-1}$ mole) de N-pyrrolidyl-3 propanol-1 et un petit morceau de sodium.

On chauffe à 40-50° sous azote et en agitant, puis 25 on ajoute 7,56 g ($5 \cdot 10^{-2}$ mole) de méthyl 6 nicotinate de méthyle. Le milieu réactionnel est porté à 140° C puis maintenu pendant 6 heures. Le méthanol formé est chassé au fur et à mesure de son apparition.

On laisse refroidir, on ajoute 125 ml d'éther anhydre 30 afin de précipiter l'amino alcoolate de sodium en excès que l'on sépare par filtration. Après avoir chassé l'éther du filtrat, on distille et on recueille :

- 10,5 g de pyrrolidyl propanol (140°C sous 30 mmHg) en excès
- 2 g de méthyl 6 nicotinate de méthyle qui n'ont pas réagi

35 (à une T° inférieure à 100°C sous 0,15 mmHg)

- 6,2 g (50%) d'ester attendu

$Eb_{0,15} = 134^\circ C$
 (liquide jaune clair soluble dans l'eau)

Analyse : $C_{14}H_{20}N_2O_2$

par potentiométrie en milieu non aqueux.

calc % N : 11,28

Tr. 11,05

5 Monomaléate : poudre blanchâtre

F = 110° C

Analyse :

$C_{14}H_{20}N_2O_2, C_4H_4O_2$

par potentiométrie en milieu non aqueux.

10 calc % N : 7,69

Tr. 7,64

Exemple 3 : Méthyl 6 nicotinate de N-méthyl N'propyl pipérazine

Dans un ballon tricol de 100 ml muni des mêmes accès-
soires que dans les exemples précédents, on place 29,4 g (0,207
15 mole) de N méthyl N'pipérazinyl-3 propanol-1 et un petit morceau
de sodium. On chauffe sous azote à 40-50° C tout en agitant, puis
on ajoute 9,1 g ($6 \cdot 10^{-2}$ mole) de méthyl 6 nicotinate de méthyle.
On chauffe à 140° C pendant 6 heures; le méthanol formé est
chassé au fur et à mesure. Après refroidissement, l'amino alcoolate
20 de sodium n'ayant pas réagi est précipité par 150 ml d'éther
anhydre et séparé par filtration. On chasse l'éther du filtrat et
on distille l'excès (14 g) d'amino-alcool qui passe à 125° C sous
15 mm Hg.

Le résidu est traité de nouveau par 50 ml d'éther et
25 les traces d'amino alcoolate de sodium résiduelles sont éliminées
par filtration. Après avoir chassé l'éther du filtrat, on distille
le résidu sous vide. On recueille 8,9 g (54%) de l'ester attendu.

$E_b 0,05 = 135^\circ C$

Analyse : $C_{15}H_{23}O_2N_3$

30 calc % N : 15,15

Tr. 14,80

par potentiométrie en milieu non aqueux.

Trisuccinate : poudre blanche

F : 132° C

35 Analyse : $C_{15}H_{23}O_2N_3, C_{12}H_{18}O_12$

calc % N : 6,66

Tr. N : 6,73

par potentiométrie en milieu non aqueux.

Exemple 4 : Méthyl 2 nicotinate de N-éthyl morpholine.

Dans un ballon tricolé équipé comme précédemment, on charge 20,70 g (0,18 mole) de N-morpholyl-2 éthanol-1 et un petit morceau de sodium. On porte à 60-70° C jusqu'à disparition du sodium, puis on ajoute 27,18 g (0,18 mole) de méthyl-2 nicotinate d'éthyle. Le milieu réactionnel est chauffé à 160-170° C pendant 6 heures. Après refroidissement à température ambiante, l'amino alcoolate de sodium en excès est précipité par 250 ml d'éther anhydre et éliminé par filtration. Après avoir chassé l'éther du filtrat, on distille le résidu sous vide. On recueille 7,2 g d'ester brut (51,2%): $E_b = 130^\circ \text{C}$.

Monomélaté: poudre blanche

$$F = 150^\circ \text{C}$$

Analyse : $C_{13}H_{18}O_3N_2$, $C_4H_4O_4$

15 calc % N : 7,65
Tr. 7,67

par potentiométrie en milieu non aqueux.

Exemple 5: p.méthoxystyryl-6 nicotinate de N-méthyl N'éthyl pipérazine

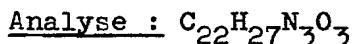
20 a) p.méthoxystyryl-6 nicotinate de méthyle

Dans un ballon monocol de 1 litre muni d'un réfrigérant, on charge 60,4 g (0,4 mole) de méthyl-6 nicotinate de méthyle, 163,3 g (1,2 mole) d'anisaldéhyde, 120 ml d'anhydride acétique et 320 ml de xylène. On porte à reflux pendant 72 heures. On chasse par entraînement à la vapeur l'excès d'anisaldéhyde, l'acide acétique formé et le xylène. Le résidu est essoré et lavé par l'éther (3 x 150 ml). Après séchage pendant 12 heures à 60° C on obtient 56,5 g (52,5%) d'un produit solide ($F = 170^\circ \text{C}$) directement utilisé pour l'étape suivante.

30 b) p.méthoxystyryl-6 nicotinate de N-méthyl N'éthyl pipérazine

Dans un ballon de 250 ml équipé pour les transestérifications (voir exemples précédents) on place 42,7 g (0,3 mole) de N-méthyl N'-pipérazinyl-2 éthanol-1 et un morceau de sodium.

35 On chauffe à 70-90° C pour dissoudre le sodium puis on ajoute 13,46 g (0,05 mole) de p.méthoxystyryl-6 nicotinate de méthyle. On chauffe à 70° C pendant 8 heures. Après les traitements habituels, la distillation permet d'obtenir un ester brut pâteux d'un poids de 11,10 g (58,2%).



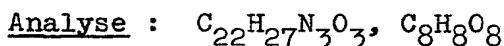
calc % N : 11,02

Tr. 11,57

par potentiométrie en milieu non aqueux.

5 Dimaléate : poudre jaune

F = 214-215° C



calc % N : 6,85

Tr. 6,76

10 par potentiométrie en milieu non aqueux.

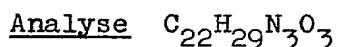
Exemple 6: p. méthoxyphénéthyl-6 nicotinate de N-méthyl N' éthyl pipérazine

a) p.méthoxyphénéthyl-6 nicotinate de méthyle

Dans un ballon à hydrogénier, on place 25 g (0,096 mole) 15 de p.méthoxy styryl-6 nicotinate de méthyle, 300 ml de THF et 10 g de nickel de Raney. On hydrogène à pression ordinaire et température ambiante pendant 4 heures. Après avoir séparé le catalyseur par filtration et évaporé le solvant sous vide, on reprend la masse résiduelle par 500 ml d'hexane. La solution est portée à 20 reflux sur charbon actif, filtrée à chaud et le p.méthoxyphénéthyl-6 nicotinate de méthyle cristallise après refroidissement de la solution hexanique. Après essorage on recueille 14,75 g (58,2%) de cristaux - F = 82° C.

b) p.méthoxyphénéthyl-6 nicotinate de N-méthyl N' éthyl
25 pipérazine

Dans un ballon de 250 ml équipé pour les transestérifications on place 21,35 g (0,15 mole) de N-méthyl-N'-pipérazinyl-2 éthanol -1 et un morceau de sodium. On dissout complètement le sodium par chauffage à 70-90° C et on introduit 13,56 g (0,05 mole) 30 de p.méthoxyphénéthyl-6 nicotinate de méthyle. On porte à 170° C pendant 6 heures et on laisse refroidir. Après les traitements habituels (séparation d'amino alcoolate de sodium et d'amino alcool en excès) il reste 13,3 g (69,3%) d'ester pâteux non distillable.



35 calc % N : 10,96

Tr. 10,53

par potentiométrie en milieu non aqueux.

Dimaléate : poudre blanche

F = 200° C

Analyse : C₂₂H₂₉N₃O₃, C₈H₈O₈

calc % N : 6,83

Tr. 6,76

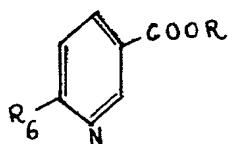
par potentiométrie en milieu non aqueux.

5 La présente invention a pour objet l'utilisation en clinique humaine de médicaments comportant l'une des substances décrites ci-dessus, seule ou en association, par voie générale, dans les troubles d'origine circulatoire.

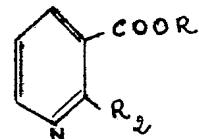
Ces substances sont actives en pharmacologie à la
10 dose de 10 mg par kg par voie parentérale.

REVENDEICATIONS

1. Médicaments ayant des propriétés vasomotrices et utilisables dans les troubles d'origine circulatoire, constitués par de nouveaux esters d'acides nicotiniques substitués en 5 position -2 ou en position -6, les deux séries de composés étant schématisées par les formules suivantes :



Formule 1

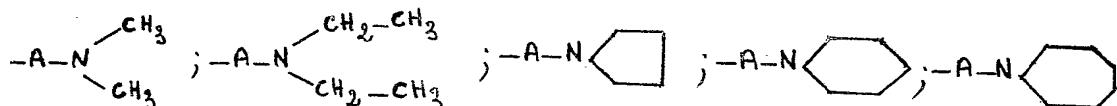


Formule 2

dans lesquelles :

- le radical R est un résidu d'alcool aliphatique, arylaliphatique, hétéroarylaliphatique, ou d'amino-alcool,
10 les radicaux R₂ et R₆ sont des substituants aliphatiques substitués ou non contenant de 1 à 20 atomes de carbone; ils peuvent être également des radicaux alcényl aromatiques ou hétérocycliques, alcoylaromatiques ou hétérocycliques.

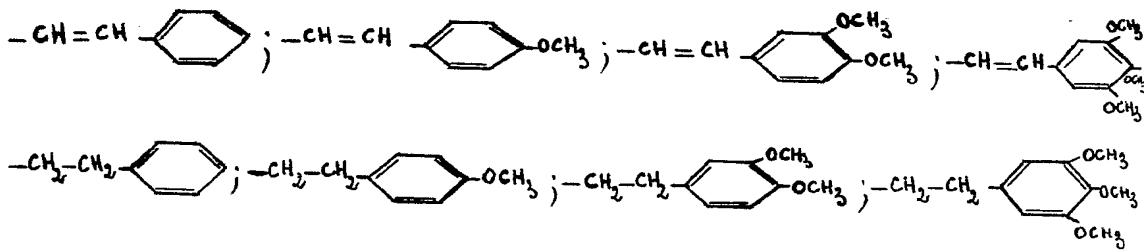
- 15 2. Médicaments suivant la revendication 1 dans lesquels le radical R est constitué notamment par l'un des groupements suivants :



A étant un groupement -CH₂-CH₂- ou -CH₂-CH₂-CH₂-

- 20 3. Médicaments suivant la revendication 1 dans lesquels les radicaux R₂ et R₆ sont constitués par un groupement méthyle.

4. Médicaments suivant la revendication 1 dans lesquels les radicaux R₂ et R₆ sont constitués par l'un des groupements alcényl ou alcoylaromatiques tels que :



5. Médicaments suivant les revendications 1, 2, 3 constitués par les méthyl-2 ou méthyl-6 nicotinates de :

N,N-diméthylamino éthyle ou propyle

N,N-diéthylamino éthyle ou propyle

5 N-éthyl ou propyl pyrrolidine

N-éthyl ou propyl pipéridine

N-éthyl ou propyl hexaméthylène amine

N-éthyl ou propyl morpholine

N-éthyl ou propyl pipérazine

10 N-méthyl N'-éthyl ou propyl pipérazine

6. Médicaments suivant les revendications 1, 2, 4 constitués par les paraméthoxystyryl et phénéthyl-2 ou -6 nicotinates de :

N,N-diméthylamino éthyle ou propyle

15 N,N-diéthylamino éthyle ou propyle

N-éthyl ou propyl pyrrolidine

N-éthyl ou propyl pipéridine

N-éthyl ou propyl hexaméthylène amine

N-éthyl ou propyl morpholine

20 N-éthyl ou propyl pipérazine

N-méthyl N'-éthyl ou propyl pipérazine

7. Médicaments suivant les revendications 1, 2, 4 constitués par les diméthoxy-3,4 styryl et phénéthyl-2 ou -6 nicotinates de :

25 N,N diméthylamino éthyle ou propyle

N,N diéthylamino éthyle ou propyle

N-éthyl ou propyl pyrrolidine

N-éthyl ou propyl pipéridine

N-éthyl ou propyl hexaméthylène amine

30 N-éthyl ou propyl morpholine

N-éthyl ou propyl pipérazine

N-méthyl N'-éthyl ou propyl pipérazine

8. Médicaments suivant les revendications 1, 2, 4 constitués par les triméthoxy-3,4,5 styryl et phénéthyl-2 ou -6 nico-
tinates de :

- N,N diméthylamino éthyle ou propyle
5 N,N diéthylamino éthyle ou propyle
N-éthyl ou propyl pyrrolidine
N-éthyl ou propyl pipéridine
N-éthyl ou propyl hexaméthylène amine
N-éthyl ou propyl morpholine
10 N-éthyl ou propyl pipérazine
N-méthyl ou N'-éthyl ou propyl pipérazine.